

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

✓ Select All
✗ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format
Display Selected Free

1. ☐ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002280270 **Image available**

WPI Acc No: 1979-79478B/197944

Substd. pyridyl-sulphonyl-benzimidazole(s) - potent gastric acid secretion inhibitors, useful for treating peptic ulcers

Patent Assignee: HAESSLE AB (HASS)

Inventor: JUNGREN U K; SJOESTRAND S E

Number of Countries: 021 Number of Patents: 037

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 5129	A	19791031				197944	B
DK 7901511	A	19791105				197948	
SE 7804231	A	19791112				197948	
NO 7901227	A	19791112				197949	
JP 54141783	A	19791105				197950	
FI 7901219	A	19791130				197951	
ZA 7901586	A	19800305				198021	
DD 142882	A	19800716				198038	
US 4255431	A	19810310				198113	
EP 5129	B	19810429				198119	
DE 2960293	G	19810806				198133	
HU 21380	T	19811128				198201	
US 4337257	A	19820629				198228	
CA 1127158	A	19820706				198230	
SU 873879	A	19811018				198233	
SU 873880	A	19811017				198233	
CA 1129417	A	19820810				198235	
SU 878196	A	19811030				198235	
SU 895292	A	19811230				198244	
DK 8204209	A	19830509				198325	
AT 7902732	A	19830915				198340	
AT 8301006	A	19830915				198340	
AT 8301007	A	19830915				198340	
FI 8302220	A	19831031				198350	
JP 58192880	A	19831110				198351	
AT 8301005	A	19831215				198404	
NO 8400112	A	19840312				198417	
US 4508905	A	19850402				198516	
JP 85034956	B	19850812				198536	
CS 7902549	A	19880715				198836	
CS 8405767	A	19880715				198836	
CS 8405768	A	19880715				198836	
CS 8405769	A	19880715				198836	
JP 88053191	B	19881021				198846	
AT 8302904	A	19890815				198937	
AT 8901411	A	19900715	AT 891411	A	19790412	199933	
AT 406119	B	20000115	AT 891411	A	19790412	200009	

Priority Applications (No Type Date): SE 784231 A 19780414

Cited Patents: 02 54834000; -Citns.

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main	IPC	Filing	Notes
EP 5129	A	E	29				

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LU NL SE

AT 406119 B A61K-031/44 Previous Publ. patent AT 8901411
EP 5129 B E
Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LU NL SE
AT 8901411 A A61K-031/44
Abstract (Basic): EP 5129 A

(A) Substd. pyridyl sulphinyl benzimidazoles of formula (III) and their acceptable salts are new (where R1 and R2 are H, alkyl, halo, carbomethoxy, carboethoxy, alkoxy and alkanoyl in any position; R6 is H, Me or Et; R3, R4 and R5 are each H, Me, MeO, EtO, methoxy-ethoxy or ethoxy-ethoxy; provided that R3, R4 and R5 are not all H, and when two of R3, R4 and R5 are H, the third is not Me). (B) Intermediates of formula (IV) are new.

USE - (III) are potent gastric acid secretion inhibitors. They are used in the treatment of peptic ulcer diseases.

Dwg. 0/0

Title Terms: SUBSTITUTE; PYRIDYL; SULPHINYL; BENZIMIDAZOLE; POTENCY;
GASTRIC; ACID; SECRETION; INHIBIT; USEFUL; TREAT; PEPTIC; ULCER

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/44

International Patent Class (Additional): C07D-213/04; C07D-235/28;

C07D-401/00; C07D-403/12

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

☒ Select All

☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

© 2003 The Dialog Corporation

⑩日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54-141783

⑬Int. Cl.²
C 07 D 401/12
A 61 K 31/435
(C 07 D 401/12
C 07 D 213/00
C 07 D 235/00)

識別記号

ACM
AEV

⑭日本分類
16 E 431
30 G 133.31
30 H 343
30 H 82

庁内整理番号

6670-4C
6617-4C
6617-4C

⑮公開 昭和54年(1979)11月5日

発明の数 7
審査請求 未請求

(全 19 頁)

⑯胃酸分泌剤

⑰特 願 昭54-44910

⑱出 願 昭54(1979)4月14日

優先権主張 ⑲1978年4月14日⑳スウェーデン(SE)㉑7804231-4

㉒発 明 者 ウルフ・クリステル・ユングレン
スウェーデン国エス-43500ミヨ
ルンリユツケ・ダムヴェーゲン

7 番

㉓発 明 者 スヴェン・エリク・シエストランド

スウェーデン国エス-43400クン
グスバツカ・ルナ(番地なし)

㉔出 願 人 アクチエボラゲット・ヘツスレ
スウェーデン国エス-43120ミヨ
ルンダル1ファツク(番地なし)

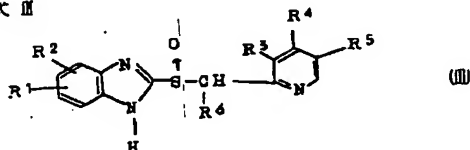
㉕代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 胃酸分泌剤

2. 特許請求の範囲

1) 式Ⅲ



(ただし式中、R¹およびR²は同一または異なりて任意の位置に存在する水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルから成る群中より選ばれ、R⁴は水素、メチルおよびエチルから成る群中より選ばれ、R³、R⁴およびR⁵は同一または異なりてそれぞれ水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシおよびエトキシエトキシから成る群中より選ばれ、ただしR³、R⁴およびR⁵はすべてが水素

であるのではなく、そしてR³、R⁴およびR⁵のうちの2個が水素である場合はR³、R⁴およびR⁵のうちの第3の基はメチルではないものとす)の化合物またはその治療上許容しうる塩を胃酸の分泌障害にかかっている人を含めて哺乳動物に投与することにより胃酸の分泌を抑制する方法。

2) 式Ⅲ(ただし式中、R¹は水素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、アセチル、カルボエトキシまたはカルボメトキシであり、R²は水素またはメチルであり、R⁴は水素、メチルまたはエチルであり、R³およびR⁵はメチルであり、且つR⁴はメトキシである)の化合物またはその治療上許容しうる塩が投与される前記第1項記載の方法。

3) 式Ⅲ(ただし式中、R¹は水素、塩素、メチル、エチル、アセチル、メトキシ、カルボエ

トキシまたはカルボメトキシであり、R²は水素、メチルまたはエチルであり、R⁴は水素、メチルまたはエチルであり、R⁵はメトキシであり、そしてR³は水素であり且つR⁵はメチルであるか、またはR³はメチルであり且つR⁵は水素である)の化合物またはその治療上許容しうる塩が投与される前記第1項記載の方法。

4) 2-(2-(3,4-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(4,6-ジメチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジル

2-(2-(4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(4,6-ジメチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,4,5-トリメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-エトキシ)-ピリジルメ

チルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,4-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,4,5-トリメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

チルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3-メチル-4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ-5-メチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-アセチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ-5-メチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-メトキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-メトキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-ベン

から成る群中より選ばれ、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なりてそれぞれ水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシおよびエトキシエトキシから成る群中より選ばれるが、ただし R^3 、 R^4 および R^5 のすべてが水素であるのではなく、そして R^3 、 R^4 および R^5 のうちの2つが水素である場合、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの第三の基はメチルではないものとする)の化合物またはその治療上許容しうる塩。

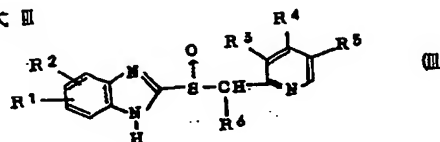
6) R^1 が水素、塩素、メチル、エチル、メトキシ、アセチル、カルボエトキシまたはカルボメトキシであり、 R^2 が水素またはメチルであり、 R^4 が水素、メチルまたはエチルであり、 R^3 および R^5 がメチルであり、且つ R^4 がメトキシである前記第5項記載の化合物またはその治療上許容しうる塩。

ズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-クロロ)-ベンズイミダゾール

から成る群中より選ばれた式Ⅲの化合物またはその治療上許容しうる塩が胃酸の分泌を抑制するために投与される前記第1項記載の方法。

5) 式Ⅲ



(ただし式中、 R^1 および R^2 は同一または異なりて任意の位置に存在する水素、アルキル、ヘロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルから成る群中より選ばれ、 R^4 は水素、メチルおよびエチル

7) R^1 が水素、塩素、メチル、エチル、アセチル、メトキシ、カルボエトキシまたはカルボメトキシであり、 R^2 が水素、メチルまたはエチルであり、 R^4 が水素、メチルまたはエチルであり、 R^4 がメトキシであり、そして R^3 が水素であり且つ R^5 がメチルであるか、または R^3 がメチルであり且つ R^5 が水素である前記第5項記載の化合物またはその治療上許容しうる塩。

8) 2-(2-(3,4-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾール、
2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(4,6-ジメチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ

シ) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (4,5 -ジメチル) -ピリジル
メチルスルフィニル) - (5 -アセチル - 6 -
メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (4,5 -ジメチル) -ピリジル
メチルスルフィニル) - (5 -カルボメトキ
シ - 6 -メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,4 -ジメチル) -ピリジル
メチルスルフィニル) - (5 -カルボメトキ
シ - 6 -メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル) -ピリジル
メチルスルフィニル) - (5 -アセチル - 6 -
メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,4,5 -トリメチル) -ピリ
ジルメチルスルフィニル) - (5 -アセチル
- 6 -メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (4 -メトキシ) -ピリジルメ

- 6 -メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (4 -エトキシ) -ピリジルメ
チルスルフィニル) - (5 -カルボメトキシ
- 6 -メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3 -メチル - 4 -メトキシ)
-ピリジルメチルスルフィニル) - (5 -カ
ルボメトキシ - 6 -メチル) -ベンズイミダ
ゾール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル - 4 -メトキ
シ) -ピリジルメチルスルフィニル) - (5
-カルボメトキシ - 6 -メチル) -ベンズイ
ミダゾール、

2 - (2 - (4 -メトキシ - 5 -メチル)
-ピリジルメチルスルフィニル) - (5 -カ
ルボメトキシ - 6 -メチル) -ベンズイミダ
ゾール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル) -ピリジル

チルスルフィニル) - (5 -アセチル - 6 -
メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (4 -メトキシ) -ピリジルメ
チルスルフィニル) - (4,6 -ジメチル) -
ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル - 4 -メトキ
シ) -ピリジルメチルスルフィニル) - (5
-アセチル - 6 -メチル) -ベンズイミダゾ
ール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル) -ピリジル
メチルスルフィニル) - (5 -カルボメトキ
シ - 6 -メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,4,5 -トリメチル) -ピリ
ジルメチルスルフィニル) - (5 -カルボメ
トキシ - 6 -メチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (4 -メトキシ) -ピリジルメ
チルスルフィニル) - (5 -カルボメトキシ

メチルスルフィニル) - (5 -カルボメトキ
シ) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル - 4 -メトキ
シ) -ピリジルメチルスルフィニル) - (5
-カルボメトキシ) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル - 4 -メトキ
シ) -ピリジルメチルスルフィニル) - (5
-アセチル) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (4 -メトキシ - 5 -メチル)
-ピリジルメチルスルフィニル) - (5 -メ
トキシ) -ベンズイミダゾール、

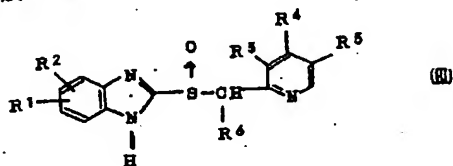
2 - (2 - (3,5 -ジメチル - 4 -メトキ
シ) -ピリジルメチルスルフィニル) - (5
-メトキシ) -ベンズイミダゾール、

2 - (2 - (3,5 -ジメチル - 4 -メトキ
シ) -ピリジルメチルスルフィニル) - (5
-メチル) -ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-ベンズイミダゾール、

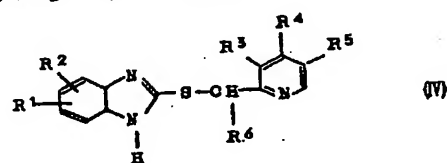
2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-クロロ)-ベンズイミダゾールから成る群中より選ばれた化合物。

9) 一般式Ⅲ



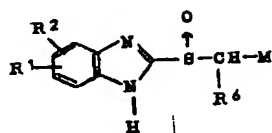
(ただし式中、R¹およびR²は同一または異なりて任意の位置に存在する水素、アルキル、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルから成る群中より選ばれ、R⁶は水素、メチルおよびエチルから成る

群中より選ばれ、R³, R⁴ および R⁵ は同一または異なりてそれぞれ水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、およびエトキシエトキシから成る群中より選ばれるが、ただし R³, R⁴ および R⁵ のすべてが水素であるのではなく、そして R³, R⁴ および R⁵ のうちの2つが水素である場合、R³, R⁴ および R⁵ のうちの第三の基はメチルではないものとする)の化合物またはその治療上許容しうる塩を製造するにあたり、a)式Ⅳ

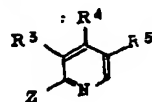


(ただし式中、R¹, R², R⁶, R³, R⁴ および R⁵ は上記に与えられた意味を有する)の化合物を酸化して式Ⅲの化合物を生成するか、またはb)

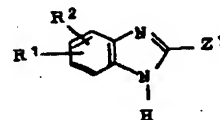
式



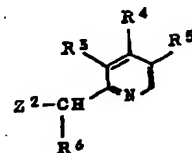
(ただし式中、R¹, R² および R⁶ は上記に与えられた意味を有し、且つ M はカリウム、ナトリウムおよびリチウムから成る群中より選ばれた金属である)の化合物を式



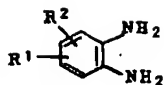
(ただし式中、R³, R⁴ および R⁵ は上記に与えられたのと同様の意味を有し、且つ Z は反応性のエステル化されたヒドロキシ基である)の化合物と反応させて式Ⅲの化合物を生成するか、またはc)式



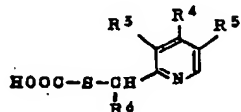
(ただし式中、R¹およびR²は上記に与えられたのと同様の意味を有し、且つ Z¹ は OH または反応性のエステル化されたヒドロキシ基である)の化合物をそれぞれに対応して式



(ただし式中、R³, R⁴ および R⁵ は上記に与えられたのと同様の意味を有し、且つ Z² は反応性のエステル化されたヒドロキシ基または OH である)の化合物と反応させて式Ⅳの中間体を生成し、つぎにそれを酸化して式Ⅲの化合物を得るか、またはd)式



(ただし式中、 R^1 および R^2 は上記に与えられたのと同様の意味を有する)の化合物を式



(ただし式中、 R^6 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記に与えられたのと同様の意味を有する)の化合物と反応させて式IVの中間体を生成し、つぎにそれを酸化して式IIIの化合物を得、それが塩基として存在する場合にこれを酸付加塩に変換することができ、また塩として存在する場合にこれを塩基に変換できることを特徴とする一般式IIIの化合物またはその治療上許容しうる塩の製造法。

10) 治療上有効な量の式III

合物またはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩を活性剤として含有することを特徴とする、胃酸の分泌を抑制するための薬学的製剤。

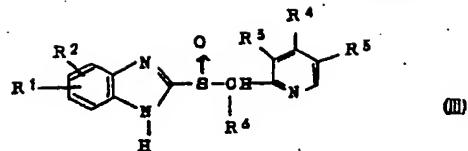
11) 上記の化合物が製剤の0.1~9.9重量%を構成する前記第10項記載の薬学的製剤。

12) 上記の化合物が製剤の約0.5~約20重量%を構成する、注射により投与するために適当な形態の前記第10項記載の薬学的製剤。

13) 製剤の約0.5~10重量%の量で上記の活性成分の水溶性の塩を含む水性溶液から成る、非経口的に適用するための前記第10項記載の薬学的製剤。

14) 活性成分が製剤の約2~約50重量%を構成する経口投与のために適当な形態の前記第10項記載の薬学的製剤。

15) 活性成分の投与量が1日あたり100~400



(ただし式中、 R^1 および R^2 は同一または異なりて任意の位置に存在する水素、アルキル、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルから成る群中より選ばれ、 R^6 は水素、メチルおよびエチルから成る群中より選ばれ、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なりてそれぞれ水素、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシおよびエトキシエトキシから成る群中より選ばれるが、ただし R^3 、 R^4 および R^5 のすべてが水素であるのではなく、そして R^3 、 R^4 および R^5 のうちの2つが水素である場合は R^3 、 R^4 および R^5 のうちの第三の基はメチルではないものとする)の化

物の範囲である経口投与のために適当な形態の前記第10項記載の薬学的製剤。

16) 活性成分の投与量が1日あたり5~20mgの範囲である経口投与のために適当な形態の前記第10項記載の薬学的製剤。

17) 活性成分が

2-(2-(3,4-ジメチル)-ピリジリ
メチルスルフィニル)-(5-アセチル-6
-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジリ
メチルスルフィニル)-(4,6-ジメチル)
-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジリ
メチルスルフィニル)-(5-カルボメト
キシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジリ
メチルスルフィニル)-(5-アセチル-6

-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジル
メチルスルフィニル)-(5-カルボメトキ
シ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,4-ジメチル)-ピリジル
メチルスルフィニル)-(5-カルボメトキ
シ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジル
メチルスルフィニル)-(5-アセチル-6
-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,4,5-トリメチル)-ピリ
ジルメチルスルフィニル)-(5-アセチル
-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ)-ピリジルメ
チルスルフィニル)-(5-アセチル-6-
メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ)-ピリジルメ

-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3-メチル-4-メトキシ)
-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カ
ルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダ
ゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキ
シ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5
-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイ
ミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ-5-メチル)
-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-カ
ルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダ
ゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジル
メチルスルフィニル)-(5-カルボメトキ
シ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキ

チルスルフィニル)-(4,6-ジメチル)-

ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキ
シ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5

-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾ
ール、

2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジル
メチルスルフィニル)-(5-カルボメトキ
シ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,4,5-トリメチル)-ピリ
ジルメチルスルフィニル)-(5-カルボメ
トキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ)-ピリジルメ
チルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ
-6-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-エトキシ)-ピリジルメ
チルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ

シ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5
-カルボメトキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキ
シ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5
-アセチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(4-メトキシ-5-メチル)
-ピリジルメチルスルフィニル)-(5-メ
トキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキ
シ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5
-メトキシ)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキ
シ)-ピリジルメチルスルフィニル)-(5
-メチル)-ベンズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキ
シ)-ピリジルメチルスルフィニル)-ベン
ズイミダゾール、

2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-クロロ)-ベンズイミダゾール

またはそれらの薬学的に許容しうる無毒性の付加塩から成る群中より選ばれる前記第10項記載の薬学的製剤。

18) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

19) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10

23) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

24) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

25) 活性成分が2-(2-(3-メチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

26) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-

項記載の薬学的製剤。

20) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-アセチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

21) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

22) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-メトキシ)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-クロロ)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

27) 活性成分が2-(2-(4-メトキシ-5-メチル)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

28) 活性成分が2-(2-(4-メトキシ-5-メチル)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-メトキシ)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

29) 活性成分が2-(2-(4-メトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-カル

ボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

30) 活性成分が2-(2-(4-ボメトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

31) 活性成分が2-(2-(4-ボメトキシ)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(4,6-ジメチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

32) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(4,6-ジメチル)-ベンズイミダゾールまたはその

製剤。

36) 活性成分が2-[2-(3,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

37) 活性成分が2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

38) 活性成分が2-(2-(4,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

33) 活性成分が2-[2-(3,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

34) 活性成分が2-[2-(3,4-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

35) 活性成分が2-(2-(3,4-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的

39) 活性成分が2-[2-(4,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

40) 活性成分が2-[2-(3,4,5-トリメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

41) 活性成分が2-[2-(3,4,5-トリメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

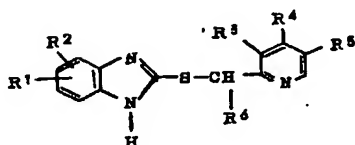
42) 活性成分が2-(2-(3,5-ジメチル)-ピリジリルメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬

学的製剤。

43) 活性成分が 2-(2-(4-メトキシ-5-メチル)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-メトキシ)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

44) 活性成分が 2-(2-(4-エトキシ)-ピリジリメチルスルフィニル)-(5-カルボメトキシ-6-メチル)-ベンズイミダゾールまたはその薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩である前記第10項記載の薬学的製剤。

45) 式



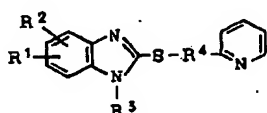
(ただし式中、R1およびR2は好ましくは3-

3. 発明の詳細な説明

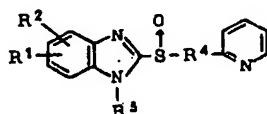
本発明は人を含めて哺乳動物の胃酸の分泌に影響を及ぼす有用な性質を有する新規な化合物、ならびにそれらの製造法、胃酸の分泌に影響を及ぼす方法および上記の新規な化合物を含有する薬学的製剤に関する。

本発明の目的は胃酸の分泌に影響を及ぼす化合物、すなわち外因的にかまたは内因的に刺激された胃酸の分泌を抑制する化合物を得ることである。これらの化合物は消化性潰瘍の治療において使用することができる。

式IおよびII



(I)



(II)

特開昭54-141783(10)

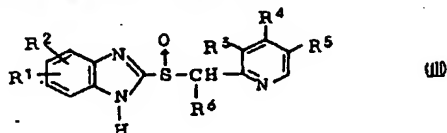
5位に存在し、そして同一または異なりで水系、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルコノイルから成る群中より選ばれ、R4は水系、メチルおよびエチルから成る群中より選ばれ、そしてR3、R4およびR5は同一または異なりで水系、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシおよびエトキシエトキシから成る群中より選ばれるが、ただしR3、R4およびR5のすべてが水系であるのではなく、そしてR3、R4およびR5のうちの2つが水系である場合には、R3、R4およびR5のうちの第三の基はメチルではないものとする)の中間体。

(ただし式中、R1およびR2はそれぞれ任意の位置に存在する水系、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルオキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチルおよびアシルからなる群中より選ばれ、R3は水系、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチルおよびアルキルスルホニルからなる群中より選ばれ、且つR4は1~4個の酸素原子を有する直鎖状および分枝鎖状アルキレン基からなる群中より選ばれ、従つて少なくとも1個のメチレン基がR3およびピリジリ基の間に存在し、そしてそのピリジリ基はさらにアルキルまたはハロゲンで置換され

ていてもよい)の化合物は胃酸の分泌に対して抑制作用を有するということが以前から知られている。

しかしながら今や驚くべきことには下記に定義された化合物は上記に示された化合物よりもなお一層強い抑制作用を有するということが見出された。

本発明の化合物は一般式Ⅲ



(ただし式中、R¹およびR²は同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれ、R⁶は水素、メチルおよびエチルからなる群中より選ばれ、且つR³、R⁴およびR⁵は同一または異なりて

アルカノイルである場合のR¹およびR²は4個までの炭素原子を有するのが好ましく、そしてたとえばホルミル、アセチル、またはプロピオニル好ましくはアセチルである。

一般式Ⅲを有する好ましい化合物群は式Ⅲ(ただし式中、R¹およびR²は同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、カルボメトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれるが、ただしR¹およびR²は両方とも水素であるのではなく、R⁶は水素であり、且つR³、R⁴およびR⁵は同一または異なりてそれぞれ水素、メチル、メトキシおよびエトキシからなる群中より選ばれるが、ただしR³、R⁴およびR⁵がすべて水素であるのではなく、そしてR³、R⁴およびR⁵のうちの2個が水素である場合にはR³、R⁴およびR⁵のうちの第三の基はメチルではないものとする)の化合物である。

それぞれ水素、メチル、メトキシ、エトキシ、

メトキシエトキシおよびエトキシエトキシからなる群中より選ばれるが、ただしR³、R⁴およびR⁵のすべてが水素であるのではなく、そしてR³、R⁴およびR⁵のうちの2個が水素である場合にはR³、R⁴およびR⁵の第三の基はメチルではないものとする)を有する化合物である。

アルキルである場合の式ⅢのR¹およびR²は7個までの炭素原子好ましくは4個までの炭素原子を有するアルキルであるのが適当である。

ハロゲンである場合のR¹およびR²は塩素、臭素、弗素または炭素である。

アルコキシである場合のR¹およびR²は5個までの炭素原子好ましくは3個までの炭素原子を有するアルコキシ基たとえばメトキシ、エトキシ、ロープロポキシまたはイソプロポキシであるのが適当である。

一般式Ⅲを有する第二の好ましい化合物群はR¹およびR²が同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれ、R⁶が水素、メチルおよびエチルからなる群中より選ばれ、R³がメチルであり、R⁴がメトキシであり、且つR⁵がメチルである場合の化合物である。

一般式Ⅲを有する第三の好ましい化合物群はR¹およびR²が同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれ、R⁶が水素、メチルおよびエチルからなる群中より選ばれ、そしてR³が水素であり、R⁴がメトキシであり且つR⁵がメチルであるか、またはR³がメチルであり、R⁴がメトキシであり且つR⁵が水素である場合の化合物である。

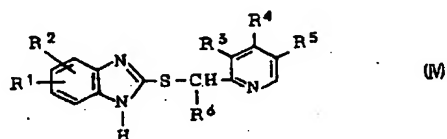
物である。

一般式Ⅲを有する第四の好ましい化合物群は R^1 および R^2 が同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれ、 R^6 が水素、メチルおよびエチルからなる群中より選ばれ、 R^3 および R^5 が水素であり且つ R^4 がメトキシである場合の化合物である。

一般式Ⅲを有する第五の好ましい化合物群は R^1 および R^2 が同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれ、 R^6 が水素、メチルおよびエチルからなる群中より選ばれ、そして R^3 および R^5 がメチルであり且つ R^4 が水素である場合の化合物である。

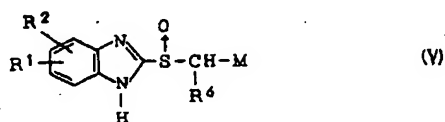
り製造することができる。

a) 式Ⅳ



(ただし式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記に与えられた意味を有する) の化合物を酸化して式Ⅲの化合物を生成する。

b) 式Ⅴ



(ただし式中、 R^1 、 R^2 および R^6 は上記に与えられた意味を有し、且つ M はカリウム、ナトリウムおよびリチウムからなる群中より選ばれた金属である) の化合物を式Ⅳ

一般式Ⅲを有する第六の好ましい化合物群は

R^1 および R^2 が同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、カルボエトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれ、 R^6 が水素、メチルおよびエチルからなる群中より選ばれ、 R^3 および R^5 が水素であり且つ R^4 がエトキシ、メトキシエトキシまたはエトキシエトキシである場合の化合物である。

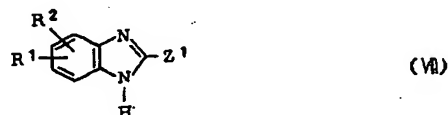
一般式Ⅲを有する第七の好ましい化合物群は R^1 および R^2 が同一または異なりてそれぞれ水素、アルキル、ハロゲン、カルボメトキシ、アルコキシおよびアルカノイルからなる群中より選ばれ、 R^6 が水素、メチルおよびエチルからなる群中より選ばれ、 R^3 、 R^4 および R^5 がすべてメチルである場合の化合物である。

上記の式Ⅲを有する化合物はつぎの方法によ

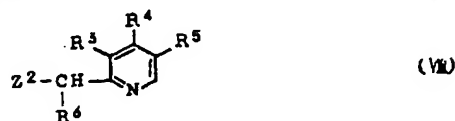


(ただし式中、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記に与えられたのと同様の意味を有し、 Z は反応性のエステル化されたヒドロキシ基である) の化合物と反応させて式Ⅲの化合物を生成する。

c) 式Ⅵ

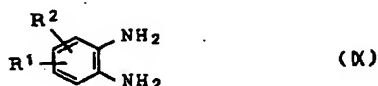


(ただし式中、 R^1 および R^2 は上記に与えられたのと同様の意味を有し、且つ Z^1 は BH または反応性のエステル化されたヒドロキシ基である) の化合物を式Ⅳ

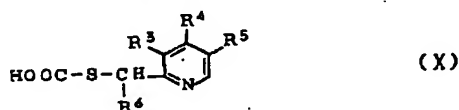


(ただし式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記に与えられたのと同様の意味を有し、且つ Z^2 は反応性のエステル化されたヒドロキシ基または SH である) の化合物と反応させて上記式 IV の中間体を生成し、つぎにそれを酸化して式 III の化合物を得る。

d) 式 K



(ただし式中、 R^1 および R^2 は上記に与えられたのと同様の意味を有する) の化合物を式 X



(ただし式中、 R^6 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記に与えられたのと同様の意味を有する) の化合物と反応させて上記式 IV の中間体を生成し、つぎ

イト、ジアゾビスクロ〔2,2,2〕オクタン、臭素との錯体、メタ過炭酸ナトリウム、二酸化セレン、二酸化マンガン、クロム酸、セリカアンモニウムニトレート、臭素、塩素およびスルフルクロリドからなる群中より選ばれた酸化剤の存在下に生起する。その酸化は通常溶液中で生起し、そこにおいては酸化剤は酸化されるべき物質に比較して幾分過剰に存在せしめられる。

操作条件および出発物質により最終生成物は遊離塩基としてかまたは酸付加塩の形で得られ、それらは両方とも本発明の範囲内に含まれる。従つてヘミ、モノ、セスキまたはポリ水和物を得ることができるし、また同様に塩基性塩、中性塩または混合塩を得ることができる。上記の新規な化合物の酸付加塩は本来既知の方法で塩基性試薬たとえばアルカリまたはイオン交換体

にそれを酸化して式 III の化合物を得る。その化合物は所望によりその治療上許容しうる塩に変換することができる。

上記の反応において、 Z 、 Z^1 および Z^2 は反応性のエステル化されたヒドロキシ基であつてもよく、それは無機または有機の強酸好ましくはハロゲン化水素酸(たとえば塩酸、臭化水素酸または次化水素酸)、および硫酸、または強い有機スルホン酸たとえば芳香族の強酸たとえばベンゼンスルホン酸、4-プロモベンゼンスルホン酸または4-トルエンスルホン酸を用いてエステル化されたヒドロキシ基である。

鎖状部分に存在する硫黄原子のスルフィニル($S \rightarrow O$)への酸化は、硝酸、過酸化水素、過酸、過エステル、オゾン、四二酸化窒素、ヨードソベンゼン、N-ハロサクシニミド、1-クロロベンゾトリアゾール、第3級ブチルヘイポクロラ

を使用して遊離塩基に変換することができる。他方では得られた遊離塩基は有機または無機酸との塩を形成することができる。酸付加塩の製造においては好ましくは適当な治療上許容しうる塩を形成するような酸が使用される。そのような酸にはハロゲン化水素酸、スルホン酸、硫酸、硝酸、および過塩素酸、脂肪族、脂環式、芳香族または複素環式のカルボン酸またはスルホン酸たとえば硫酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、りんご酸、酒石酸、くえん酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、ビルビン酸、フェニル酢酸、安息香酸、p-アミノ安息香酸、アントラニル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、サリチル酸またはp-アミノサリチル酸、エンボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、エチレンスルホン酸、

ハロゲンベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフチルスルホン酸またはスルファニル酸、メチオニン、トリプトファン、リジンまたはアルギニンが含まれる。

新規な化合物のこれらの塩または他の塩たとえばピクレートは、得られた遊離塩基を精製するための試薬として役立つことができる。それら塩基の塩を形成し、溶液から分離し、そしてつぎにさらに純粋な状態の新規な塩溶液から遊離塩基を回収することができる。遊離塩基の形での新規な化合物およびそれらの塩との間には関係があるので、対応する塩は本発明の範囲内に含まれるものと理解される。

出発物質および操作の選択により新規な化合物のあるものは光学異性体またはラセミ化合物として存在することができ、またそれらが少なくとも2個の不斉炭素原子を含有する場合には、

出発物質は知られているか、またはそれらが新規である場合には本来既知の方法により得ることができる。

臨床的に使用する際には本発明の化合物は薬学的に許容しうる担体とともに遊離塩基としてか、または薬学的に許容しうる無毒性の酸付加塩たとえば塩酸塩、乳酸塩、酢酸塩、スルファミン酸塩として活性成分を含有する薬学的製剤の形態で経口的にか、直腸にかまたは注射により投与される。担体は固体状、半固体状または液体状の希釈剤、またはカプセルであつてもよい。これらの薬学的製剤はもう一つの本発明の対象である。通常活性化合物の量は製剤の0.1~95重量%であり、注射用製剤の場合には0.5~20重量%、そして経口投与のための製剤の場合には2~50重量%である。

経口投与のための薬量単位形態で本発明の化

それらは異性体の混合物(ラセミ混合物)として存在することができる。

得られた異性体の混合物(ラセミ混合物)はクロマトグラフィーまたは分別結晶により2種の立体異性体(ジアステレオマー)として純粋なラセミ化合物に分離することができる。

得られたラセミ化合物は既知の方法によりたとえば光学的に活性な溶媒から再結晶するか、微生物を使用するか、光学活性の酸と反応させて分離することができる塩を形成するか、ジアステレオマーの溶解度の差に基づいて分離することにより分割できる。適当な光学活性の酸はL-およびD-型の酒石酸、ジ-オ-トリル-酒石酸、りんご酸、マンデル酸、カンファースルホン酸またはキニン酸である。好ましくは2種の対掌体のうちのより活性な部分が単離される。

化合物を含有する薬学的製剤を製造する際には、選ばれた化合物を固体状の粉末担体たとえば乳糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと混合することができ、同様に液体制剤たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびポリエチレングリコールワックスと混合することができる。つぎにこの混合物を圧縮して錠剤を製造する。皮膜錠剤を所望する場合には、上記のようにして製造された錠剤芯をアラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンを含有することができる濃厚な糊溶液でか、または揮発性の有機溶媒または溶媒の混合物に溶解されたラッカーで被覆することができる。別の活性化合物を含む錠剤をか、または異なる量の活性化合物を含む錠剤を区別するためにこのコーティングに種々の染料を加え

ることができる。

軟質ゼラチンカプセルはそれらのカプセルが1種または数種の本発明の化合物および植物油の混合物を含有するように製造することができる。硬質ゼラチンカプセルは固体状の粉末担体たとえば乳糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、じやがいも澱粉、とうもろこし澱粉、アミロペクテン、セルロース誘導体またはゼラチンとともに活性化合物の顆粒を含有することができる。

直腸投与のための薬量単位は中性の脂肪基剤との混合物として活性物質を含有する坐剤の形態で製造することができ、またそれらは植物油またはパラフィン油との混合物として活性物質を含有する直腸用ゼラチンカプセルの形態で製造することができる。

経口投与のための液体状製剤はシロップ剤ま

て結合剤を適当な溶媒中で均等にし且つ懸濁する。治療上の活性化合物および補助剤を上記の結合剤溶液と混合する。得られた混合物を湿らせて湿つた雪と同じコンシステンシーを有する均等な懸濁物を生成する。この湿潤操作は粒子をわずかに凝集させ、そして得られた塊を網目の大きさが約1mmのステンレススチール製の篩に押しつけて通す。この混合物の層を注意深く制御された乾燥室中で約10時間乾燥させると所望の粒子サイズおよびコンシステンシーが得られる。その乾燥した混合物の顆粒を篩にかけて粉末を除去する。この混合物に崩壊剤、減摩剤および粘着防止剤を加える。最後に所望の大きさの錠剤を得るために適当なパンチおよびダイスを有する機械を使用してこの混合物を圧縮し錠剤を製造する。適用される圧力は錠剤の大きさ、その強度、およびその水に溶解する能力

特開昭54-141783(15)
たは懸濁物の形態で、たとえば活性成分を0.2~20

重量%含有し、残りが糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物からなる溶液の形態で製造することができる。所望によりそのような液体状製剤は着色剤、調味料、サツカリンおよび酸化剤としてカルボキシメチルセルロースを含有することができる。

注射により非経口的に投与するための溶液は、活性化合物の薬学的に許容しうる水溶性の塩を好ましくは0.5~10重量%の濃度で含有する水性溶液として製造することができる。これらの溶液はまた安定剤および/または緩衝剤を含有することができ、そして異なる薬量単位を含むアンプルとして製造することができる。

経口的に使用するための薬学的錠剤はつぎの方法で製造される。固体状物質を粉砕するかまたは篩にかけて一定の大きさの粒子にし、そし

に影響を及ぼす。使用される圧縮力は0.5~5トンの範囲であるべきである。錠剤は1時間につき20,000~200,000個の割合で製造される。錠剤特にざらざらしているかまたは滑いものは糖または他の味のよい物質の層で被覆することができる。つぎに電子計数装置を有する機械によりそれらを包装する。異なる種類の包装はガラスまたはプラスチック製のガリボット(gallipot)、箱、チューブおよび特殊な投与に適当な包装からなる。

活性物質の典型的な1日あたりの投与量は個人的な必要性および投与方法により変化する。一般的に経口的投与量は1日あたり活性物質100~400mgの範囲であり、そして静脈内投与量は1日あたり5~20mgの範囲である。

本発明をさらに良く理解せしめるために以下に実施例をあげて説明するが、本発明はそれら

により限定されるものではない。温度は摂氏(°C)で示される。

以下に記載された実施例における出発物質はつぎの方法により製造される。(1) 1,2-ジアミノ化合物たとえばo-フェニレンジアミンをカリウムエチルキサンテートと反応させて(Org. Synth. 第30巻第56頁参照) 2-メルカプトベンズイミダゾールを生成する。(2) 化合物2-クロロメチルピリジンは2-ヒドロキシメチルピリジンをチオニルクロリドと反応させることにより製造される[Arch. Pharm. 第26巻第448~451頁(1956年)参照]。(3) 化合物2-クロロメチルベンズイミダゾールはo-フェニレンジアミンをクロロ酢酸と縮合させることにより製造される。

実施例 1

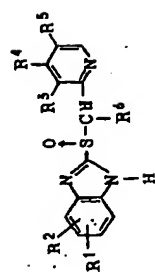
2-[2-(4,5-ジメチル)ピリジルメチ

ルチオ]-(5-アセチル-6-メチル)-ベンズイ

ミダゾール 28.9g をクロロホルム 160ml に溶解し、攪拌し且つ 5°C に冷却しながら m-クロロ過安息香酸 2.44g を少量ずつ加える。10分後に沈殿した m-クロロ過安息香酸を濾別する。母液をメチレンクロリドで希釈し、炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し且つ真空下に蒸発させる。残留物をアセトニトリルで希釈すると結晶化する。2-[2-(4,5-ジメチル)ピリジルメチルスルフィニル]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾールをアセトニトリルから再結晶する。収量 22.3g, m.p. 158°C。

実施例 2-30

2-30 と記載された式Ⅱの化合物の製造は上記の実施例 1 に従って行なわれる。製造された化合物は表 1 に記載され、これらの化合物に対する置換基もその表に示される。



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	N.P. °C
1	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	158
2	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	163
3	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	141
4	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	160
5	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	163
6	4-CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	50-55
7	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	171
8	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	190
9	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	OCH ₃	H	165
10	4-CH ₃	6-CH ₃	H	OCH ₃	H	122
11	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	156
12	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	144
13	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	185
14	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	OCH ₃	H	169
15	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	OC ₂ H ₅	H	148
16	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	175
17	5-COOCH ₃	6-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	155
18	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	158
19	5-COOCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	141
20	5-COOCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	142
21	5-COOCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	162
22	5-OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	178
23	5-OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	156
24	5-CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	181
25	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	165
26	5-Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	185
27	5-CH ₃	H	H	OC ₂ H ₅ OCH ₃	H	119
28	5-COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	150-5
29	5-COOCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	130
30	5-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	152

実施例 31 (方法a)

水酸化ナトリウム0.2モルを含有する水20ccおよびエタノール200ccに4,6-ジメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール0.1モルを溶解する。2-クロロメチル-(3,5-ジメチル)ピリジン塩酸塩0.1モルを加え、且つその混合物を2時間還流する。生成した塩化ナトリウムを分別し、且つその溶液を真空下に蒸発させる。残留物をアセトンに溶解し、そして活性炭で処理する。当量の濃塩酸を加えると、2-[2-(3,5-ジメチル)ピリジルメチルチオ]-(4,6-ジメチル)ベンズイミダゾールのモノ塩酸塩が単離される。収量0.05モル。

つぎにこの化合物を上記の実施例1に従つて酸化するとm.p. 50~55℃の対応するスルフィニル化合物が得られる。

1を4N塩酸100cc中で40分間煮沸する。この混合物を冷却し且つアンモニアで中和する。つぎにこの中性溶液を酢酸エチルで抽出する。有機相を活性炭で処理し、且つ真空下に蒸発させる。残留物をアセトンに溶解し、その後当量の濃塩酸を加える。冷却後沈殿した塩酸塩を分別し、且つその塩を無水エタノールおよび多少のエーテルから再結晶する。2-[2-(3,4,5-トリメチルピリジル)メチルチオ]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾールの収量は6.5gである。

つぎにこの化合物を上記の実施例1に従つて酸化すると対応するスルフィニル誘導体(m.p. 190℃)が得られる。

実施例 34 (方法c)

2-メルカプト-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾール220gおよびクロロ

実施例 32 (方法b)

2-[1-メチルスルフィニル]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾール0.1モルをベンゼン150ccに溶解する。2-クロロ-(3,5-ジメチル)ピリジン0.1モルを加え、且つその混合物を2時間還流する。生成した塩化リチウムを分別し、且つその溶液を真空下に蒸発させる。残留物をアセトニトリルから結晶化し、そして同じ溶媒から再結晶する。171℃で融解する2-[2-(3,5-ジメチル)ピリジルメチルスルフィニル]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾールの収量は0.82モルである。

実施例 33 (方法b)

2-[2-(3,4,5-トリメチル)ピリジルメチルチオ]酸23.4gおよび0-(5-アセチル-6-メチル)フェニレンジアミン16.6

メチル(4,5-ジメチル)ピリジン塩酸塩19.5gを95%エタノール200ccに溶解する。水20cc中の水酸化ナトリウム8gを加え、つぎにその溶液を2時間還流する。生成した塩化ナトリウムを分別し且つその溶液を真空下に蒸発させる。残留物である2-[2-(4,5-ジメチル)ピリジルメチルチオ]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾールを70%エタノールから再結晶する。収量10.6g。

つぎにこの化合物を上記の実施例1に従つて酸化すると対応するスルフィニル誘導体(m.p. 158℃)が得られる。

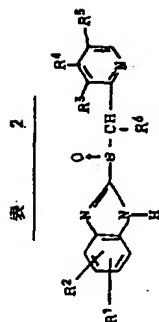
本発明の化合物はつぎの試験により証明されるように胃酸分泌抑制剤として治療上価値ある性質を有する。胃酸分泌抑制作用を測定するために通常の型の胃瘻および十二指腸瘻を装備された意雄を有する犬において実験が行なわれ、

十二指腸瘻は試験化合物を直接十二指腸内に投与するために使用される。18時間絶食させ且つ水を断つたのち、犬にペンタガストリン(1時間につき1~4ノナモル/kg)を6~7時間皮下注入し続ける。継続して30分間毎の試料として胃液を集取する。自動滴定器およびpHメータ(ラジオメータ、コペンハーゲン、デンマーク)を使用し0.1N水酸化ナトリウムを用いて各試料の適量を滴定しうる酸の濃度に対してpH7.0まで滴定する。酸の生産量は60分間あたりの H^+ のミリモル数として計算される。対照実験と比較した場合の阻害率(%)が各化合物に対して計算され、そして最大阻害作用が以下の表2に示される。0.5%メトセル(メチルセルローズ)に懸濁された試験化合物は、ペンタガストリンに対する分泌反応が定常レベルに達した時点でkgあたり4~20マイクロモルの量

で十二指腸内に投与される。

以下の表2から明らかなようにこの試験において従来知られている化合物は本発明の化合物と比較される。

つぎの胃酸分泌抑制作用のデータは上記の方法により試験された多数の化合物に対して得られたものである。



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	投与量 μmol/kg	阻害作用 (%)
1	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2	90
4	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	1	60
7	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2	100
8	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4	100
9	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	2	95
11	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	0.5	70
12	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	20	30
13	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	8	80
2	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2	60
5	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	2	90
12	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2	70
13	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4	80
14	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	2	100
15	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	4	75
16	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	0.5	65
17	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	0.5	90
18	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4	50
19	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	4	0
6	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4	40
10	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	2	40
11	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	4	50
12	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	12	50
3	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	100
19	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	2	60
20	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	65
21	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	20	90
22	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	H	20	50
23	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
24	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	20	40
25	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	65
26	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	20	10
27	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	50
28	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
29	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
30	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
31	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
32	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
33	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
34	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
35	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
36	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
37	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
38	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
39	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
40	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
41	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
42	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
43	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
44	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
45	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
46	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
47	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
48	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
49	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
50	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
51	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
52	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
53	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
54	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
55	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
56	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
57	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
58	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
59	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
60	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
61	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
62	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
63	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
64	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
65	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
66	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
67	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
68	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
69	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
70	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
71	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
72	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
73	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
74	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
75	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
76	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
77	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
78	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
79	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
80	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
81	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
82	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
83	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
84	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
85	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
86	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
87	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
88	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
89	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
90	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
91	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
92	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
93	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
94	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
95	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
96	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
97	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
98	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50
99	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0.5	60
100	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	4	50

・は以前から知られている化合物を意味する。

実施例 35

活性物質2%（重量／容量）を含有するシロップ剤はつぎの成分から製造される。

2-[2-(4,5-ジメチル)ピリジルメチルスルフィニル]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾール塩酸塩	20g
サツカリン	0.6g
糖	30.0g
グリセリン	5.0g
調味料	0.1g
96%エタノール	10.0ml

蒸留水（最終容量を100mlにするのに充分な量）

糖、サツカリンおよび上記の酸付加塩を温水6.0gに溶解する。冷却後グリセリンおよびエタノールに溶解された調味料の溶液を加える。この混合物に水を加えて最終容量を100mlにする。

上記に与えられた活性物質は他の薬学的に許

ル)ベンズイミダゾール-p-ヒドロキシベンゾエート(250g)、乳糖(175.9g)およびポリビニルピロリドン(25g)のアルコール溶液から顆粒を製造する。乾燥後その顆粒をタルク(25g)、じやがいも澱粉(40g)およびステアリン酸マグネシウム(250g)と混合し、そして圧縮して錠剤10,000個を製造する。これらの錠剤を最初にシエラックの10%アルコール溶液で被覆し、その後スクロース(45%)アラビアゴム(5%)、ゼラチン(4%)および染料(0.2%)を含有する水性溶液で被覆する。最初の5回被覆したのちタルクおよび粉末状の糖を粉かけのために使用する。つぎにそのコーティングしたものを糖を6.6%含有するシロップで被覆し、そして四塩化炭素中10%カルナクバワックスの溶液でつや出しをする。

実施例 38

容しうる酸付加塩で置き代えることができる。

実施例 36

2-[2-(3,4-ジメチル)ピリジルメチルスルフィニル]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾール塩酸塩(250g)を乳糖(175.8g)、じやがいも澱粉(169.7g)およびコロイド状珪酸(32g)と混合する。この混合物を10%ゼラチン溶液で湿らせ、且つ12メッシュの篩に通して粉砕する。乾燥後じやがいも澱粉(160g)、タルク(50g)およびステアリン酸マグネシウム(5g)を加え、このようにして得られた混合物を圧縮し、それぞれ活性物質25%を含有する錠剤(10,000個)を製造する。

実施例 37

2-[2-(3,5-ジメチル)ピリジルメチルスルフィニル]-(5-アセチル-6-メチル)

2-[2-(3,5-ジメチル)ピリジルメチルスルフィニル]-(5-アセチル-6-メチル)ベンズイミダゾール塩酸塩(1g)、塩化ナトリウム(0.6g)およびアスコルビン酸(0.1g)を充分な量の蒸留水に溶解して溶液100mlとする。1mlあたり活性物質10%を含有するこの溶液はアンプルに充填するために使用され、それらは120℃で20分間加熱することにより滅菌される。

特許出願人 アクチエボラゲット・ヘツスレ

代理人 弁理士 山下 白

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.